Aus dem pathologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Hort

NESIDIOBLASTOSEN IM SÄUGLINGSALTER

(QUALITATIVE UND QUANTITATIVE MORPHOLOGISCHE BEFUNDE ZWEIER FÄLLE)

Dissertation
zur
Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ELFIE DIMBECK

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0075

Aus dem pathologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Hort

NESIDIOBLASTOSEN IM SÄUGLINGSALTER (QUALITATIVE UND QUANTITATIVE MORPHOLOGISCHE BEFUNDE ZWEIER FÄLLE)

Dissertation
zur
Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
ELFIE DIMBECK

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. med. M. Straßburg

Referent
gez. Prof. Dr. med. H. Müntefering
Korreferent
gez. Prof. Dr. med. H.G. Goslar

I N H A L T

Einleitung	Seite 1
Fallberichte	Seite 4
Material und Methoden	Seite 6
Ergebnisse	Seite 11
Diskussion	Seite 23
Zusammenfassung	Seite 24
Literaturverzeichnis	Seite 25

Einleitung:

Ein persistierender Hyperinsulinismus als Ursache für eine Hypoglykämie bei Neugeborenen und Kleinkindern ist offenbar sehr selten, denn es gibt nur wenige umfassende klinisch-pathologische Untersuchungen über dieses Krankheitsbild (Flanagan 1961; Perheentupa 1967; Rawlinson 1973; Fischer 1974; Klöppel 1974; Liechty 1974; Zuppinger 1975; Klöppel 1977).

Bei histologischen Untersuchungen fand man folgende morphologische Veränderungen des Inselapparates, die einen Hyperinsulinismus erklären könnten:

1. Einzelne oder multiple B-Zellen-Adenome (Insulome), besonders im Erwachsenenalter (Garces 1968; Robinson 1971; Schwartz 1971; Rawlinson 1973; Klöppel 1974; Babinet 1975).

2. Diffuse B-Zellen-Hyperplasien mit Riesenzellen, vorwiegend im Neugeborenen- und Säuglingsalter (Haworth 1960; Misugi 1970; Pagliara 1973; Klöppel 1975; Crowder 1976).

3. Nesidioblastosen (Brown 1970; Yakovac 1971; Grampa 1974; Dahms 1976; Klöppel 1977).

Der Begriff "Nesidioblastose" wurde erstmals 1938 von Laidlaw geprägt, der damit eine spontane Inselzellneubildung im fetalen und postpartalen Leben beschrieb. Er stellte fest, daß die pankreatischen Gangzellen die Fähigkeit besitzen, Drüsenläppchen, Inseln und Gänge zu bilden. Unterstützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, daß Inselzelladenome bei hypoglykämischen Patienten Gangepithelien in Verbindung mit neoplastischen Zellen enthalten.

Die Nesidioblastose ist also ein Krankheitsbild, bei dem die pränatale, vor allem für das frühe fetale Leben postulierte Pluripotenz der Pankreasgangepithelien (Falin 1967) zu einer überschießenden Neubildung von B-Zellen und zu einer abnormen Formierung unterschiedlich großer Langerhans'scher Inseln führt.

Bisher gibt es nur wenige Berichte über das Auftreten von Nesidioblastosen (Yakovac 1971; Grampa 1974; Klöppel 1977). Bei allen beschriebenen Fällen kam es bald nach der Geburt zu hypoglykämischen Anfällen mit zum Teil extrem niedrigen Serumglukosewerten. Die Untersuchung des Plasmainsulins zeigte einen erheblichen Hyperinsulinismus, der sich nach längeren Nüchternperioden und Provokationstests (orale Glucosebelastung, Tolbutamidtest) noch verstärkte. In den meisten Fällen bewirkte ein oraler Leuzinprovokationstest einen erheblichen Abfall des Serumglukosespiegels, verbunden mit einer erhöhten Insulinausschüttung. Es wurden aber auch Fälle ohne Leuzinsensibilität beschrieben (Yakovac 1971).

Über die Therapie der Nesidioblastosen gibt es noch keine einheitliche Vorstellung.

Mit Diazoxid - es hemmt die Insulinfreisetzung aus normalen B-Zellen (Fajans 1966; Creutzfeld 1970) - kann man bei "leuzinempfindlichen" Hypoglykämien im Kindesalter offenbar einen therapeutischen Effekt erzielen (Drash 1964; Roth 1964; Grant 1966; Baker 1967; Ehrlich 1969). Somatostatin - es hemmt Produktion und Ausschüttung von Insulin und Glukagon ebenso wie die Sekretion von STH (Gerlich 1973; Iversen 1974; Alberti 1974; De Vane 1974) - kommt wegen unzureichender experimenteller und klinischer Erfahrungen vorerst nicht als Dauer-

therapeutikum in Frage, kann aber bei der akuten Behandlung schwerer hypoglykämischer Anfälle hilfreich sein.

Eine subtotale Pankreatektomie, von vielen als einzig kuratives Mittel zur Behandlung von persistierender Hypoglykämie und Hyperinsulinismus angesehen, führte in 3 Fällen von Nesidioblastose zur Wiederherstellung einer normoglykämischen Stoffwechsellage (Yakovac 1971; Grampa 1974; Dahms 1976), während in einem weiteren Fall keine wesentliche Verbesserung erreicht werden konnte (Brown 1970).

Bei allen bisher erschienenen Fallbeschreibungen frühkindlicher persistierender Hypoglykämien wurden nur wenige Versuche unternommen, die morphologischen Veränderungen des endokrinen Pankreas quantitativ zu analysieren (Misugi 1970; Grampa 1974; Klöppel 1977).

In der vorliegenden Arbeit werden die Befunde von Beobachtungen bei zwei Kindern mit congenitaler B-Zellen-Nesidioblastose dargestellt.
Die beiden Fälle weisen in der klinischen Symptomatik und im Verlauf viele gemeinsame Züge auf. Klinisch unterscheiden sie sich in der Leuzinempfindlichkeit.
Auch im histologischen Bild zeigen sie charakteristische Unterscheidungsmerkmale, vor allem im Verteilungsmuster und in der Größe der neugebildeten Zellkomplexe.

Fallberichte:

Fall I: ein Mädchen, im Mai 1975 als drittes Kind gesunder Eltern geboren.
In der Familie ist kein Diabetes mellitus bekannt. Ein 7-jähriger Bruder ist gesund, eine Schwester starb im Alter von drei Tagen nach hypoglykämischen Krampfanfällen.
Nach komplikationsloser Geburt traten am 2. Tag Krämpfe auf, der Nüchtern-Blutglucose-Wert lag bei 7 mg %. Am 12. Lebenstag kam es nach Diazoxid-Behandlung zur Normoglykämie, nach 6 Monaten jedoch wiederholten sich die hypoglykämischen Anfälle.
Im Alter von 16 Monaten wurde eine 5/6 Pankreatektomie durchgeführt, wonach sofortige Besserung eintrat. Es wurden keine Hypoglykämien mehr beobachtet; das Kind ist psychisch retardiert, sonst aber klinisch unauffällig.

Fall II: ein Junge, zweites Kind gesunder, junger Eltern, kein familiärer Diabetes mellitus bekannt. Ein Bruder starb mit 6 Wochen nach mehreren hypoglykämischen Anfällen.
Schon wenige Stunden nach der Geburt traten zerebrale Krampfanfälle und Hypoglykämien mit Werten unter 20 mg % auf. Eine Diazoxid-Therapie und kohlenhydratreiche Kost brachten keine Besserung. Es stellte sich eine Leuzinsensibilität heraus: 50 Minuten nach oraler Leuzinbelastung kam es zu einem raschen Absinken der Blutzuckerwerte. Mit leuzinfreier Diät blieben die Glukosewerte 2 Monate lang normal, dann jedoch traten erneute Anfälle auf.
Eine im Alter von 12 Monaten vorgenommene 4/5-Pankreatektomie führte nur vorübergehend zur Normoglykämie. Zwei Monate nach der Operation traten erneut schwere Hypoglykämien mit Krampfanfällen auf, die Leuzinsensitivität blieb bestehen. Trotz streng leuzinarmer Diät kommt es gelegentlich zu Somnolenzzuständen, welche möglicherweise durch vorübergehende Hypoglykämien verursacht werden.

Material und Methoden

Mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenzmethode nach Coons wurden die unterschiedlichen endokrinen Zelltypen des pankreatischen Inselgewebes immunhistochemisch dargestellt und qualitativ und quantitativ analysiert.

Zur Darstellung der A-Zellen und B-Zellen wurden die bei der 4/5-Pankreatektomie gewonnenen Pankreasresekte mit verschiedenen Seren beschichtet:

Antiseren gegen Glukagon und Insulin

Zur Darstellung der A-Zellen wurde ein Hyperimmunserum von Kaninchen benutzt, die durch mehrfache Applikation von Glukagon sensibilisiert worden waren.

Bei der Darstellung der B-Zellen kam ein Hyperimmunserum von Meerschweinchen zur Anwendung, welche mehrere Male mit Insulin immunisiert worden waren.

Fluoreszinmarkierte Antiseren

Als markierte Antiseren dienten das fluoresciniso-thiocyanat (FITC)-markierte Antikaninchen-Immunglobulin vom Schaf (Deutsche Wellcome, Großburgwedel) und das tetramethylrhodaminisothiocyanat (TRITC)-markierte Antimeerschweinchenglobulin von der Ziege (Cappel Laboratories New York, N.Y.).

Die Verdünnung der einzelnen Seren erfolgte ausschließlich mit Coons'scher Pufferlösung (pH 7,4).

Gleichzeitige Darstellung von A- und B-Zellen

Von den in Bouin'scher Lösung fixierten und in Paraplast eingebetteten Pankreasresektaten wurden aus 2 Schnittebenen etwa 5 µ dicke Gewebsschnitte angefertigt. Diese wurden mit Eiweißglyzerin auf Objektträger aufgebracht und bei 60° C 2 - 3 Tage lang getrocknet.
Das Einbettmittel wurde durch Xylol herausgelöst. Anschließend wurden die Schnitte in die absteigende Alkoholreihe gebracht und luftgetrocknet.
Danach erfolgte die erste Beschichtung mit einem Gemisch zu gleichen Teilen aus Anti-Glukagon vom Kaninchen (1:10 verdünnt) und Anti-Insulin vom Meerschweinchen (1:5 verdünnt). Die Objektträger wurden dazu für 30 Min. in einer feuchten Kammer bei 37° C im Brutschrank belassen, dann 5 Min. mit Coons-Puffer gespült und luftgetrocknet.
Anschließend wurden alle Präparate mit einem Gemisch zu gleichen Teilen aus FITC-markiertem Anti-Kaninchen-Immunglobulin vom Schaf (1:10 verdünnt) und TRITC-markiertem Anti-Meerschweinchen-Immunglobulin von der Ziege (1:5 verdünnt) beschichtet.
Die Schnitte wurden erneut 30 Min. bei 37° C in der feuchten Kammer im Brutschrank belassen, 5 Min. mit Coons-Puffer gespült und vollkommen luftgetrocknet.
Die Eindeckung der Präparate erfolgte mit 90 % Glyzerin, gepuffert mit Coons-Puffer (pH 8,8).

Die Einzelheiten der Technik zur gleichzeitigen Darstellung von A-Zellen und B-Zellen geht aus folgendem Schema hervor:

B-Zellen	A-Zellen
Anti-Insulin-Hyperimmunserum vom Meerschweinchen	Anti-Glukagon-Hyperimmunserum vom Kaninchen
1:5 mit Coons-Puffer verdünnt	1:10 mit Coons-Puffer verdünnt

Mischung gleicher Volumina

Inkubation: 30 Minuten bei 37° C in feuchter Kammer

Abspülen : 5 Minuten mit Coons-Puffer (pH 7,4)

TRITC-markiertes Anti-Meerschweinchen-Immunglobulin von der Ziege	FITC-markiertes Anti-Kaninchen-Immunglobulin vom Schaf
1:5 mit Coons-Puffer verdünnt	1:10 mit Coons-Puffer verdünnt

Mischung gleicher Volumina

Inkubation: 30 Minuten bei 37° C in feuchter Kammer

Abspülen : 5 Minuten mit Coons-Puffer (pH 7,4)

Eindecken : 90 %iges Glyzerin, gepuffert mit Coons-Puffer (pH 8,8)

Für die fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen stand das "Große Forschungsmikroskop" der Fa. ZEISS zur Verfügung. Als Lichtquelle diente eine 200 Watt Quecksilber-Höchstdrucklampe. Bei der Wahl der Filterkombinationen (Anregung mit BG 12 und/oder KP 500, Sperrfilter 50 für die FITC-Fluoreszenz bzw. LP 546 und Sperrfilter 59 für die TRITC-Fluoreszenz) wurden die Excitations- und Emissionsmaxima der beiden Fluorochrome berücksichtigt.

Die Dokumentation der erhobenen Befunde erfolgte durch fotografische Aufnahmen auf Kodak Tri-X oder Ektachrome High speed-Kleinbildfilm.
Bei gleichzeitiger Darstellung zweier Antigene wurde durch Doppelbelichtung eines Farbdiafilmes mit zwischenzeitlichem Wechsel der Filterkombination ein Mischbild mit FITC- und TRITC-Fluoreszenz hergestellt.

Für die qualitative und quantitative Untersuchung der Pankreasresektate wurden von jedem Fall 2 verschiedene Schnittebenen ausgewertet.
Mit der Rastergröße 30 x 30 (Integrationsplatte 4) wurde bei einer Vergrößerung von 40-fach jeweils eine Fläche von 3,24 mm^2 ausgezählt.

Die Anschnittflächen wurden durch Kodierung bestimmter Strukturmerkmale in ein mathematisch-statistisch vergleichbares Muster übersetzt.

Nach folgenden Merkmalen wurde ausgewertet:

1. nicht fluoreszierendes exokrines Gewebe
2. B-Zelle innerhalb einer normal strukturierten Insel
3. A-Zelle innerhalb einer normal strukturierten Insel
4. B-Zelle innerhalb größerer Gruppen fluoreszierender Zellen, die als Inselproliferationen angesehen werden

5. A-Zelle innerhalb größerer Gruppen fluoreszierender Zellen, die als Inselproliferationen angesehen werden
6. B-Zelle innerhalb von Zellgruppen, die nicht mehr als Inseln angesehen werden können
7. A-Zelle innerhalb von Zellgruppen, die nicht mehr als Inseln angesehen werden können
8. Lücken innerhalb von Inseln oder Inselzellproliferationen

Über die Mittelwertvergleiche versuchten wir, für die beiden verschiedenen Zellverteilungsmuster mathematische Beziehungen zu finden, die eine schnelle Interpretation histologischer Schnitte erlaubt.

Ergebnisse:

Dem mit Ausnahme der Leuzinempfindlichkeit weitgehend einheitlichen klinischen Befund der beiden dargestellten Fälle stehen unterschiedliche morphologische Veränderungen am Pankreas gegenüber:

Bei der histologischen Untersuchung zeigt im Fall I (Abb. 1) die Mehrzahl der angeschnittenen Inseln unregelmäßige Ausuferungen und deutliche Vergrößerungen. Es finden sich nur wenige normal erscheinende Langerhans'sche Inseln, die, außer einigen in der Inselperipherie lokalisierten A-Zellen, vorwiegend B-Zellen enthalten. Neben proliferierten und normal erscheinenden Inseln sind, unregelmäßig im Pankreasgewebe verstreut, kleine und kleinste Inseln, die nur aus wenigen Zellen bestehen, und sogar einzelne Inselzellen. Alle diese Zellen, sowohl die proliferierten Anteile der hyperplastischen Inseln als auch die einzelnen Inselzellen, bestehen ausschließlich aus Insulin-produzierenden B-Zellen.

Vergleicht man die beiden Fälle, so findet man deutliche morphologische Unterschiede.
Im Fall II (Abb. 2) wird die regelrechte Acinusstruktur des exokrinen Pankreasgewebeanteils immer wieder unterbrochen durch die Einlagerung zahlreicher kleiner und kleinster Inseln. Vielfach finden sich nur ganz wenige endokrine Zellen in kleinen Gruppen zwischen den exokrinen Anteilen. Einzelne B-Zellen befinden sich außerhalb der Epithelreihen kleiner Pankreasganganschnitte. Auch in unmittelbarer Nähe duktulärer Strukturen werden Inselanschnitte verschiedener Größen angetroffen. Die kleinen Gruppen endokriner Zellen, die sich außerhalb der normalen Inseln befinden, bestehen überwiegend aus

B-Zellen, während die wenigen größeren Inselanschnitte zu einem erheblichen Maße A-Zellen enthalten.

Die vergleichende quantitativ histologische Analyse der endokrinen Zellen im Pankreas zweier Fälle mit congenitaler Nesidioblastose ergab bei 90 000 ausgezählten Rasterfeldern trotz erheblicher Unterschiede im qualitativ-morphologischen Erscheinungsbild weitgehend übereinstimmende absolute Zahlenwerte.
Im Fall I zählten wir bei der ersten Schnittfläche 2 490 Zellen und bei der zweiten Schnittfläche 2 430 Zellen, das gibt einen Mittelwert von 2 460 Zellen oder 2,46 %

Im Fall II ergaben sich 2 470 Zellen bzw. 2 330 Zellen, das sind im Mittel 2 400 Zellen oder 2,40 %

Der Anteil der endokrinen Zellen an der gesamten ausgewerteten Pankreasanschnittfläche ergab auch nach Aufgliederung in A-Zellen (0,30 % (Fall I) und 0,47 % (Fall II)) und B-Zellen (2,16 % (Fall I) und 1,93 % (Fall II)) für beide Fälle annähernd gleiche Werte.

Betrachtet man aber A- und B-Zellen getrennt nach der Größe der Zellgruppen, in denen sie vorkommen, so ergeben sich doch deutliche Unterschiede für die beiden Fälle (Tab. 1).

Im Fall I ist der prozentuale Anteil der B-Zellen innerhalb größerer Zellgruppen (Gruppen mit mehr als 10 Zellen) doppelt so groß wie im Fall II (1,81 % bzw. 0,89 %). Im Gegensatz dazu ist die Zahl der B-Zellen innerhalb kleinerer, isoliert im exokrinen Gewebe gelegener Zellgruppen, mit maximal 10 Zellen bei Fall II wesentlich größer als bei Fall I (1,04 % bzw. 0,35 %).

Die A-Zellen treten im Fall I sowohl bei den größeren als auch bei den kleineren Zellgruppen deutlich in den Hintergrund, während ihre Zahl im Fall II innerhalb der größeren Zellgruppen etwa ein Drittel der Zahl der B-Zellen ausmacht.

Ein Vergleich der Zahlenwerte der endokrinen Zellen (Tab. 2) ohne Berücksichtigung des Verteilungsmusters innerhalb des Pankreas zeigt, daß der A- bzw. B-Zellen-Anteil insgesamt für Fall I und Fall II annähernd gleich ist: 87,8 % bzw. 80,4 % B-Zellen und 12,2 % bzw. 19,6 % A-Zellen. Zwischen der A-Zellgruppe gibt es ebenfalls keine gravierenden Unterschiede.
Jedoch fällt innerhalb der B-Zellgruppe eine deutliche Abweichung auf: während der prozentuale Anteil der B-Zellen innerhalb größerer Proliferationskomplexe im Fall I das Doppelte von Fall II ergibt (83,8 % bzw. 41,1 %), ist im Gegensatz dazu der Anteil der B-Zellen innerhalb kleinerer, isoliert im Exokrinium gelegener Proliferationskomplexe im Fall II um ein Dreifaches höher als im Fall I (53,9 % bzw. 16,2 %).

Abb. 1

Fall 1:

Darstellung insulinproduzierender Zellen mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz.
Die Mehrzahl der angeschnittenen Inseln zeigt unregelmäßige Ausuferungen und deutliche Vergrößerungen. Unregelmäßig im Pankreasgewebe verstreut liegen kleine und kleinste Inseln und sogar einzelne Inselzellen. Sowohl die proliferierten Anteile der hyperplastischen Inseln als auch die einzelnen Inselzellen bestehen ausschließlich aus Insulin-produzierenden B-Zellen.

Abb. 2

Fall 2:

Darstellung insulinproduzierender Zellen mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz.
Die regelrechte Acinusstruktur des exokrinen Pankreasgewebeanteils wird immer wieder unterbrochen durch die Einlagerung zahlreicher kleiner und kleinster Gruppen von B-Zellen.

Tab. 1 und 2

Darstellung der mathematischen Auswertung der 90 000 ausgezählten Rasterfelder.

Für Fall 1 und Fall 2 ergeben sich weitgehend übereinstimmende absolute Zahlenwerte.
Der Anteil der endokrinen Zellen an der gesamten Fläche ergibt auch nach Aufgliederung in A-Zellen und B-Zellen für beide Fälle annähernd gleiche Werte.
Unterschiede findet man bei Betrachtung der Größe der Zellgruppen: Fall 1 weist wesentlich mehr große, proliferierte Zellgruppen auf, bei Fall 2 treten die kleinen Zellgruppen und die einzelnen Zellen in den Vordergrund.

Tab. 1:

Prozentuale Anteile der A- und B-Zellen innerhalb der gesamten ausgewerteten Pankreasanschnittflächen (jeweils 3,24 mm^2 pro Fall)

	Fall 1	Fall 2
Summe der A- und B-Zellen (in % der Pankreasanschnittfläche)	2,46 %	2,40 %
Summe aller B-Zellen	2,16 %	1,93 %
Summe aller A-Zellen	0,30 %	0,47 %
B-Zellen innerhalb größerer Zellgruppen, die als Inselproliferationen angesehen werden (Gruppen von mehr als 10 Zellen)	1,31 %	0,89 %
A-Zellen innerhalb größerer Zellgruppen, die als Inselproliferationen angesehen werden (Gruppen von mehr als 10 Zellen)	0,22 %	0,29 %
B-Zellen innerhalb kleinerer, isoliert im exokrinen Gewebe gelegener Zellgruppen, wobei die maximale Zahl der Zellen innerhalb dieser Gruppen 10 beträgt	0,35 %	1,04 %
A-Zellen innerhalb kleinerer, isoliert im exokrinen Gewebe gelegener Zellgruppen, wobei die maximale Zahl der Zellen innerhalb dieser Gruppen 10 beträgt	0,08 %	0,18 %

Tab. 2:

Prozentuale Anteile der A- und B-Zellen innerhalb des endokrinen Zellsystems der untersuchten Fälle

	Fall 1	Fall 2
B-Zellen (insgesamt)	87,8 %	80,4 %
A-Zellen (insgesamt)	12,2 %	19,6 %
innerhalb der B-Zellgruppe:		
B-Zellen innerhalb größerer Proliferationskomplexe	83,8 %	41,1 %
B-Zellen innerhalb kleinerer, isoliert im Exokrinium gelegener Proliferationskomplexe	16,2 %	53,9 %
innerhalb der A-Zellgruppe:		
A-Zellen innerhalb größerer Proliferationskomplexe	73,3 %	61,7 %
A-Zellen innerhalb kleinerer, isoliert im Exokrinium gelegener Proliferationskomplexe	26,7 %	38,3 %

Anhand dieser quantitativen Ergebnisse nahmen wir eine Klasseneinteilung der verschiedenen Zellgruppen vor. Die Besetzungsdichten der einzelnen Klassen wurden in einem Histogramm dargestellt und so eine leichte Vergleichbarkeit der A- und B-Zellen-Anteile in den größeren bzw. kleineren Zellgruppen ermöglicht. (Abb. 5)

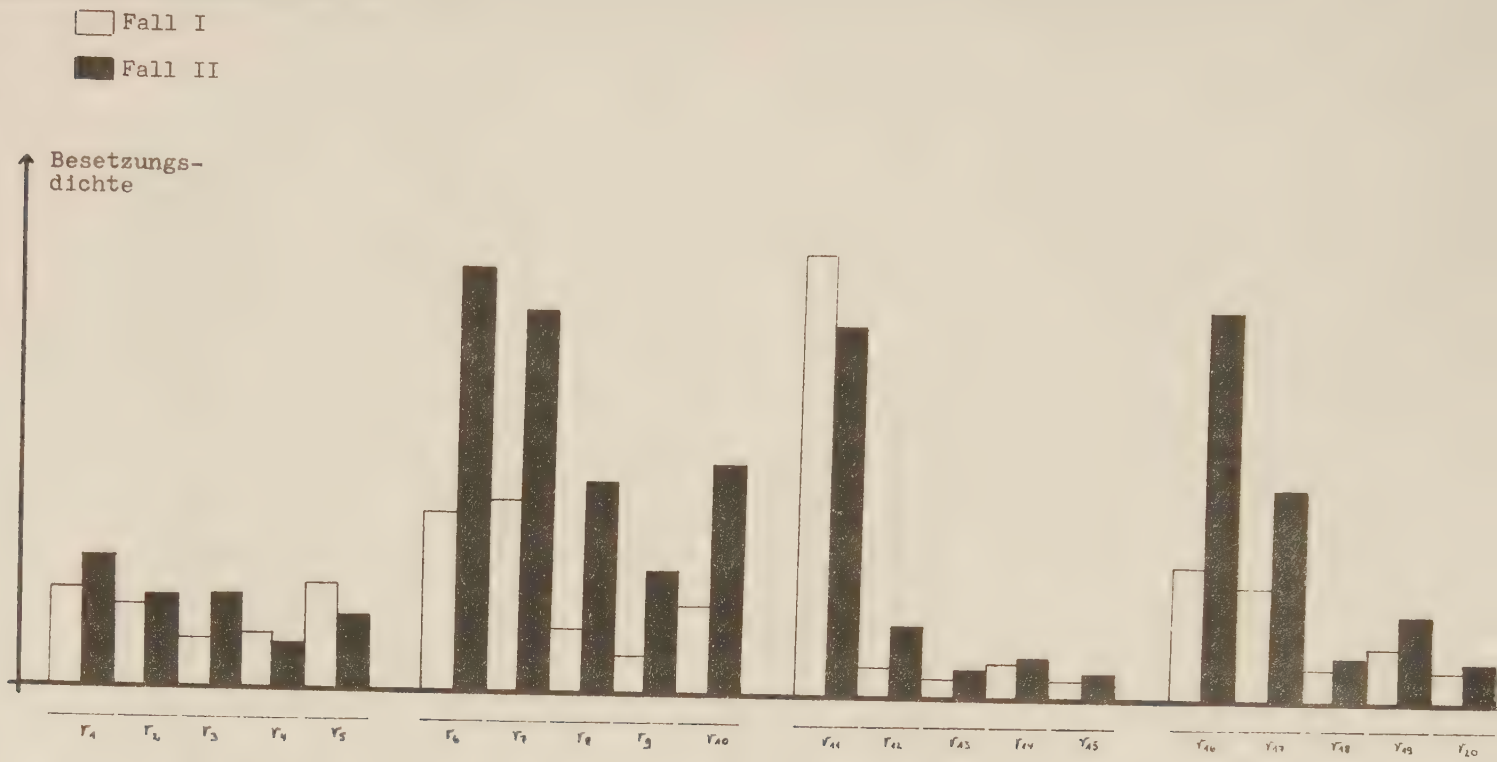
Fall I
Fall II
Besetzungs-
dichte
Anzahl der Zellen in der
Gruppe

Abb. 5

Legende zu Abb. 5:

Quantitative Analyse und Aufschlüsselung der endokrinen Zellkomplexe im Pankreas zweier Nesidioblastosefälle

Gruppe r_1 - r_5 : B-Zellgruppen innerhalb größerer Zellkomplexe

Gruppe r_1 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 5 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_2 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 15 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_3 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 25 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_4 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 35 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_5 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von mehr als 40 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_6 - r_{10}: B-Zellen innerhalb isolierter, kleinerer Zellkomplexe

Gruppe r_6 : max. 1 B-Zelle

Gruppe r_7 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 3 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_8 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 5 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_9 : Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 7 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{10}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von mehr als 9 B-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{11} - r_{15}: A-Zellgruppen innerhalb größerer Zellkomplexe

Gruppe r_{11}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 5 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{12}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 15 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{13}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 25 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{14}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 35 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{15}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von mehr als 40 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{16} - r_{20}: A-Zellen innerhalb isolierter, kleinerer Zellkomplexe

Gruppe r_{16}: max. 1 A-Zelle

Gruppe r_{17}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 2 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{18}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 3 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{19}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von max. 4 A-Zellen pro Zellkomplex

Gruppe r_{20}: Zellgruppen mit einer Gesamtzahl von mehr als 5 A-Zellen pro Zellkomplex

Diskussion:

Der quantitative Vergleich der Histogramme in Abb. 5 zeigt, daß im Fall II die kleineren, isolierten Zellgruppen überwiegen und dabei vor allem die B-Zellen vermehrt sind. Diese morphologischen Befunde entsprechen sowohl im Hinblick auf die Verteilung der endokrinen Zellen als auch auf die unmittelbare Verbindung einzelner B-Zellen mit dem Pankreas-Gangsystem dem typischen Bild einer B-Zellen-Nesidioblastose (Laidlaw 1938; Misugi 1970; Brown 1970; Yakovac 1971; Grampa 1974; Dahms 1976).

Im Fall I spricht das morphologische Schädigungsmuster für eine diffuse Inselzellhyperplasie mit Übergängen zur Nesidioblastose. Offenbar nehmen die Proliferationen ihren Ausgang von den peripheren Zellschichten der Langerhans'schen Inseln. Die Ausuferung der Inseln steht im Vordergrund des morphologischen Schädigungsmusters.

Durch die rechnerische Auswertung und die Darstellung im Histogramm erhielten wir die mathematische Bestätigung des vorgetragenen morphologischen Bildes. Für das klinische Bild der Nesidioblastose allerdings ist diese mathematische Verteilung offenbar nicht maßgebend, sondern vielmehr die absolute Zellzahl, die ja, wie berichtet, in beiden Fällen annähernd gleich ist.

Zusammenfassung:

Im Neugeborenen- und Säuglingsalter werden als Ursache schwerer persistierender Hypoglykämien neben Inselzelladenomen vorwiegend Nesidioblastosen gefunden. Dabei handelt es sich um eine sich auf das gesamte Pankreasgewebe erstreckende Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln mit Hyperplasie der B-Zellen in Verbindung mit einer ductulo-insulären Zellproliferation.
Als Therapie der Wahl gilt die subtotale Pankreatektomie. Wir haben zwei solcher Pankreasresektate histologisch und histometrisch untersucht. Die histologische Untersuchung erfolgte unter Anwendung der indirekten Immunfluoreszenztechnik.
Die beiden dargestellten Fälle unterscheiden sich klinisch durch ihre unterschiedliche Leuzinempfindlichkeit. Neben gemeinsamen Zügen zeigen sie auch im histologischen Bild charakteristische Unterscheidungsmerkmale, insbesondere im Verteilungsmuster, in der Größe der neugebildeten Zellkomplexe und in der Relation der Zahl der verschiedenen endokrinen Zellen. Die Ergebnisse der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen der Pankreasresektate sprechen bei Fall 1 für eine diffuse Inselzellhyperplasie mit Übergängen in eine Nesidioblastose.

Das morphologische Bild bei Fall 2 entspricht einer Nesidioblastose im engeren Sinn. Hier ist die lokale Beziehung der proliferierten endokrinen Zellen zum duktulären System besonders deutlich.
Im Fall 1 liegen die neugebildeten Zellkomplexe überwiegend in enger Beziehung zu den Langerhans'schen Inseln, die dann wie ausgeufert erscheinen.

Wir deuten diese Befunde als Folge einer frühfetalen Differenzierungsstörung einer ursprünglich pluripotenten Zellart, die sich normalerweise in exokrine oder endokrine Zellen differenzieren kann.

Literaturverzeichnis

Alberti, K., Christensen, N., Christensen, S., Hansen, A., Iversen, J., Lundbaek, K., Seyer-Hansen, K., Örskov, H.:
Inhibition of insulin secretion by somatostatin
Lancet 1973 II, 1299 - 1301

Babinet, J.-M., Labrune, B., Vignes, B., Thibaud, D., Valayer, J., Tichet, J., Gubler, J.-P.:
Hypoglycémie néonatale par hyperinsulinisme secondaire à une polyadénomatose Langerhansienne
Arch. Franc. Péd. 32, 515 - 531 (1975)

Baker, L., Kaye, R., Root, A., Prasad, A.:
Diazoxide treatment of idiopathic hypoglycemia of infancy
J. Pediat. 71, 494 - 505 (1967)

Baum, J., Simons, B., Unger, R., Madison, L.:
Localization of glucagon in the α-cells in the pancreatic islets by immunofluorescent technics
Diabetes 11, 371 - 374 (1962)

Brown, R., Still, W.:
Nesidioblastosis and the Zollinger-Ellison-Syndrome
Am.J. Dig.Dis. 13 No 7, 656 - 663 (1968)

Brown, R.E., Young, R.B.:
A possible role for the exocrine pancreas in the pathogenesis of neonatal leucine-sensitive hypoglycemia
Amer. J.Dig. Dis. 17, 65 - 72 (1970)

Brown, R., Madge, G.:
Cystic Fibrosis and Nesidioblastosis
Arch Path. 92, 53 - 57 (1971

Creutzfeld, W., Creutzfeld, C., Frerichs, H., Perings, E., Sickinger, K.:
The morphological substrate of the inhibition of insulin secretion by diazoxide
Horm. Metab. Res. 1, 53 - 64 (1969)

Crowder, W., Mc Laren, N., Gutberlet, R., Frost, J., Mason, G., Cornblath, M.:
Neonatal pancreatic β-cell hyperplasia: report of a case with failure of diazoxide and benefit of early subtotal pancreatectomy
Pediatrics 75, 897 - 900 (1976)

Dahms, B., Lippe, B., Dakeke, C., Fonkalsrud, E., Mirra, J.:
The occurrence in a neonate of a pancreatic adenoma with nesidioblastosis in the tumor
Am.J. Clin. Pathol. 65, 462 - 466 (1976)

Deconinck, J., Van Assche, F., Potvliege, P., Gepts, W.:
The ultrastructure of the human pancreatic islets. II: The islets of the neonates
Diabetologia 8, 326 - 333 (1972)

De Vane, G., Siler, T., Yen, S.:
Acute suppression of insulin and glucose levels by synthetic somatostatin in normal human subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 913 - 915 (1974)

Di George, A., Auerbach, V.:
Leucine-induced hypoglycemia: A review and speculations
Amer. J. Med. Sci 240, 792 - 801 (1960

Drash, A., Wolff, F.:
Drug therapy in leucine-induced hypoglycemia
Metabolism 13, 487 - 491 (1964)

Ehrlich, R., Martin, J.:
Diazoxide in the management of hypoglycemia in infancy and childhood
Amer. J. Dis. Child. 117, 411 - 417 (1969)

Falin, L.:
The development and cytodifferentiation of the islets of Langerhans in human embryos and foetuses
Act. Anat. 68, 147 (1967)

Fischer, G., Vazquez, A., Buist, N., Campbell, J., Mc Carthy, E., Egan, E.:
Neonatal islet cell adenoma: Case report and literature review
Pediatrics 53, 753 - 756 (1974)

Flanagan, G., Schwartz, T., Ryan, G.:
Studies on patients with islet cell tumor, including phenomenon of leucine induced accentuation of hypoglycemia.
J. clin. Endocrinol. 21, 401 - 413 (1961)

Garces, L., Drash, A., Kenney, F.:
Islet cell tumor in the neonate
Pediatrics 41, 789 - 796 (1968)

Gerich, J., Lorenzi, M., Schneider, W., Kwan, C., Karam, J., Forsham, P.:
Inhibition of pancreatic glucagon responses to arginine by somatostatin in normal subjects and in insulin-dependent diabetics
Diabetes 23 (Suppl. I), 356 (1974)

Grampa, G., Gargantini, L., Grigolato, P.G., Chiumello, G.:
Hypoglycemia in infancy caused by beta cell nesidioblastosis
Amer. J. Dis. Child. 128, 226 - 231 (1974)

Grant, D.B., Piesowicz, A., Buckler, J.:
Effect of treatment with diazoxide and chlorothiazide on a child with leucine-sensitive hypoglycemia
Brit. Med. J. 1966 II, 1494 - 1495

Greenberg, R., Christiansen, R.:
The critically ill child: Hypoglycemia
Pediatrics, 46 No. 6, 915 - 920 (1970)

Hamilton, J., Baker, L., Kaye, R., Koop, E.:
Subtotal pancreatectomy in the management of severe persistent idiopathic hypoglycemia in children
Pediatrics 39, 49 - 58 (1967)

Haworth, J., Coodin, F.:
Idiopathic spontaneous hypoglycemia in children. Report of 6 cases and review of the literature
Pediatrics 25, 748 - 765 (1960)

Iversen, J.:
Inhibition of pancreatic glucagon release by somatostatin in vitro
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33, 125 - 129 (1974)

Kavlie, H., White, T.:
Pancreatic Islet Beta Cell Tumors and Hyperplasia: Experience in 14 Seattle Hospitals
Ann. Surg. 175, 326 - 335 (1972)

Klöppel, G., Altenähr, E., Reichel, W., Willig, R., Freytag, G.:
Morphometric and ultrastructural studies in an infant with leucine-sensitive hypoglycemia, hyperinsulinism and islet hyperplasia
Diabetologica 10, 245 - 252 (1974)

Klöppel, G., Altenähr, E., Menke, B.:
The ultrastructure of focal islet cell adenomatosis in the newborn with hypoglycemia and hyperinsulinism. Contribution to the classification of neonatal insulinomas.
Virchows Arch. A.: Pathol. Anat. Histol. 366, 223 - 236 (1975)

Klöppel, G., Seifert, G.:
Diffuse nesidioblastische Inselhyperplasie bei kindlichem Hypoglykämiesyndrom
Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 1906 - 1910 (1975)

Klöppel, G., Heitz, P., Häcki, W.:
Nesidioblastosis: The pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants
Diab. 26 No. 7, 632 - 642 (1977)

Lacy, P., Davies, J.:
Demonstration of insulin in the islets of mammalian pancreas by the fluorescent-antibody method
Stain Technol. 34, 85 - 89 (1959)

Laidlaw, G.F.:
Nesidioblastosis: Islet tumor of pancreas
Amer. J. Pathol. 14, 125 - 135 (1938)

Liechty, R., Alsever, R., Burrington, J.:
Islet cell hyperinsulinism in adults and children
JAMA 230, 1538 - 1543 (1974)

Like, A., Orci, L.:
Embryogenesis of the human pancreatic islets: a light and electron microscopic study
Diabetes 21 II, 511 - 534 (1972)

Lücking, Th.:
Leucinempfindliche Hypoglykämie (Verlaufsbeobachtungen unter Behandlung mit Diazoxid)
Europ. J. Pediatr. 121, 287 - 300 (1976)

Mc Quarrie, I.:
Idiopathic spontaneously occuring hypoglycemia in infants
Am. J. Dis. Child. 87, 399 - 428 (1954)

Misugi, K., Misugi, N., Sotos, J., Smith, B.:
The pancreatic islet of infants with severe hypoglycemia
Arch. Pathol. 89, 208 - 220 (1970)

Pagliara, A., Karl, J., Haymond, M., Kipnis, D.:
Hypoglycemia in infancy and childhood. Part. II
J. Pediat. 82, 558 - 577 (1973)

Perheentupa, J., Louhimo, L., Taskinen, M.:
Congenital insulinoma
J. Pediat. Surg. 2, 75 - 79 (1967)

Rawlinson, D., Christiansen, R.:
Light and electron microscopic observations on a congenital insulinoma
Cancer 32, 1440 - 1476 (1973)

Robinson, M., Clarke, A., Gold, H., Connelly, J.:
Islet cell adenoma in the newborn: report of two patients
Pediatrics 48, 232 - 236 (1971)

Roth, J., Segal, S.:
Dietary management of leucine-sensitive hypoglycemia
Pediatrics 34, 831 - 838 (1964)

Schwartz, J., Zwiren, G.:
Islet cell adenomatosis and adenomata in an infant
J. Pediat. 79, 323 - 338 (1971)

Søvik, O., Vidnes, J., Falkmer, S.:
Persistent neonatal hypoglycaemia. A clinical and histopathological study of three cases treated with diazoxide and subtotal pancreatectomy
Ada Pathol. Microbiol. Scand. Sect. 83, 155 - 166 (1975)

Vance, J., Stoll, R., Kitabchi, A., Williams, R., Wood, F.:
Nesidioblastosis in familial endocrine adenomatosis
J.A. M.A. 207, 1679 - 1682 (1969)

Yakovac, W., Baker, L., Hummeler, K.:
Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy
J. Pediat. 79, 226 - 231 (1971)

Yang, Y., Hunter, W.:
The relation of the pancreatic ducts to the islets of Langerhans
Arch. Path. 67, 505 - 514 (1969)

Zuppinger, K.:
Hypoglycemia in childhood
Basel - München - Paris - London - New York - Sydney: Karger 1975

Herrn Professor Dr. Müntefering möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für seinen Rat und seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

Lebenslauf

Name: Elfie D i m b e c k

Geburtsdatum: 27. April 1952

Geburtsort: Mainburg/Bayern

Konfession: röm.-katholisch

Eltern: Ludwig Dimbeck und Barbara Dimbeck, geb. Bauer

Beruf des Vaters: Vizepräsident des Amtsgerichts

Schulbildung: 1958 bis 1962 Grundschule St. Michael in Essen

1962 bis 1970 Neusprachliches Gymnasium der BMV-Schule in Essen

Reifeprüfung bestanden am 16. Juni 1970 an der BMV-Schule in Essen

1. September 1970 bis 31. August 1971: "Freiwilliges Soziales Jahr" im St. Josef-Krankenhaus in Essen-Werden

Wintersemester 1971 bis Wintersemester 1975:

Studium der Biologie an der Ruhr-Universität in Bochum

4 Semester des Biologie-Studiums wurden vom Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen für das Medizin-Studium anerkannt

Wintersemester 1975: Beginn des Medizinstudiums im 5. Semester an der Ruhr-Universität Bochum

Ärztliche Vorprüfung bestanden am 26. März 1976 in Bochum

Sommersemester 1976: Beginn des Klinischen Studiums an der Universität Düsseldorf

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden am 26. August 1977 in Düsseldorf

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden am 15. März 1979 in Düsseldorf

3. Klinischer Studienabschnitt (Praktisches Jahr): Beginn am 17. April 1979 im Elisabeth-Krankenhaus in Essen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Essen

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden am 24. April 1980 in Essen

Approbation als Arzt erteilt am 28. Mai 1980

Seit 1. Juni 1980: Stationsärztin der Kinderabteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Essen

Essen, 20. November 1980